

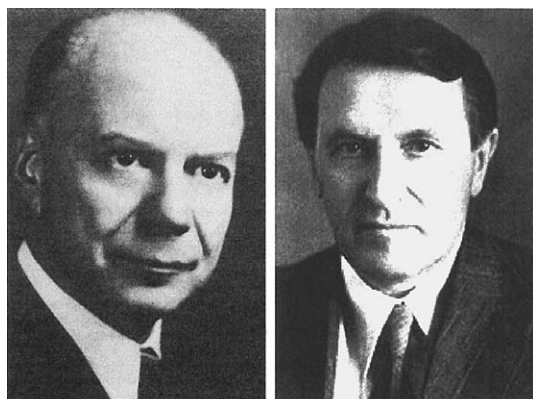
## 第58回昭和医学会総会教育講演①

## レビー小体と関連疾患

昭和大学医学部第二解剖学教室

大塚 成人

私は、現在、昭和大学医学部第二解剖学教室を主宰しておりますが、本は病理学、特に神経病理学を専攻しており、今回の教育講演は系統解剖学分野からの話ではなく、神経病理学分野から「レビー小体と関連疾患」ということでお話をさせていただきます。



Frederick Henry Lewy

Constantin Trétiakoff

写真 1

先ず最初に、レビー小体 (Lewy body) を見出した二人の学者の写真を提示します (写真1)。写真左が Frederick Henry Lewy (1885 ~ 1950y) です。Lewy は、1912 年にドイツ語で書かれた Handbuch der Neurologie という神経学の教科書に Parkinson 病脳の大脳基底核の無名質と延髄の迷走神経背側核から見つけた細胞内封入体を詳細に記載したわけですが、彼本人は、その記載した細胞内封入体をレビー小体とは命名しませんでした。それはなぜかというと、Lewy は、その細胞内封入体をミオクロームスでんかんを起こす Lafora 病の神経細胞内に出現するラフォーラ小体 (Lafora body) である、と思っていたからです。しかし、Lafora 病の発見者

である Gonzalo Rodriguez Lafora (1886 ~ 1971y) によって、Lewy が見出した細胞内封入体はラフォーラ小体ではないことが指摘されました。Lewy が記載した細胞内封入体を初めてレビー小体と呼んだのは写真右の Constantin Trétiakoff (1892 ~ 1958y) です。Trétiakoff は、1919 年に発表した学位論文の中で、Parkinson 病脳の中脳黒質の神経細胞内に Lewy が発見した細胞内封入体と同様の封入体を見出し、その封入体はレビーが初めて見つけた新しい封入体、レビー小体である、と言ったわけです。また、Trétiakoff は、この学位論文の中で黒質と青斑の神経細胞のグルモース変性について記載しています。Lewy についてももう少しお話ししますと、Lewy はベルリン生まれのユダヤ人であり、当時の時代背景からドイツでは恵まれない境遇にあったと推察されます。Lewy は、その後、イギリス、アメリカと移り住んでフィラデルフィアで亡くなっています。アメリカに移ってからは神経学や神経解剖学の教授を歴任していますが、ユダヤ人であることを隠したかったらしく Lewy を Lewey と自ら名前まで変えていました。それで、教科書や論文等で Lewy を Lewey と表記したものがありますが、それはスペルミスではないということです。私がこのような事実を知らなかった大学院時代に、国際学会でアメリカ人の学者達が Lewy を「ルイ」と発音するのを聞いて、何てアメリカ人は勝手に失礼な人々なのだろうと思っていましたが、Lewy 自身が「レビー」と発音されることを望んでいなかったことを知ったとき、なるほどと納得できました。現在では、ドイツ人の学者でも Lewy を「ルイ」と発音している人もいます。

レビー小体は形態学的にどのように見えるのかといいますと、光顕では二層あるいは三層の同心円状に見えることが多く、H-E (hematoxylin-eosin) 染

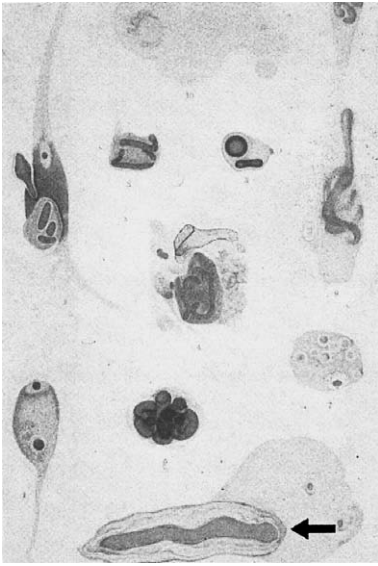


写真 2

色では中心部より辺縁ほど淡くエオジン好性に染色されます。電顕でもやはり光顕と同様に二層あるいは三層の同心円構造となっていて、中心部は電子密度の高い微細顆粒と細かな小胞あるいはリングのようなものが密集し、その周りを直径 10 nm ぐらいの細糸が放射状に配列集合して取り囲んでいます。レビー小体は中枢神経系だけでなく末梢神経系の神経節にも出現しますが、交感神経節は好発部位で三層の同心円構造をとるものが多く見られます。

これは Lewy が Parkinson 病脳から最初にスケッチしたドイツ語の教科書に描写されているレビー小体の絵です（写真 2）。先ほど同心円状のものが多いいと言いましたが、それは要するに組織切片をスライドグラス上に数  $\mu\text{m}$  厚に薄切しますと、どうしても同心円状になることが確率的に高くなるということであって、実際にはこの絵のようにいろいろな形状を呈しております。Lewy はそれをもう最初から描写していたということです。

これは H-E で染色された特徴的なレビー小体です（写真 3）。レビー小体を認めるこの細胞は中脳黒質の神経細胞で茶褐色に見えるのはニューロメラニン、いわゆるメラニン顆粒です。レビー小体はここではエオジン好性の目の玉の形として認められます。また、私が経験した症例の中には、まさに Lewy がスケッチしたような同心円状ではない少し

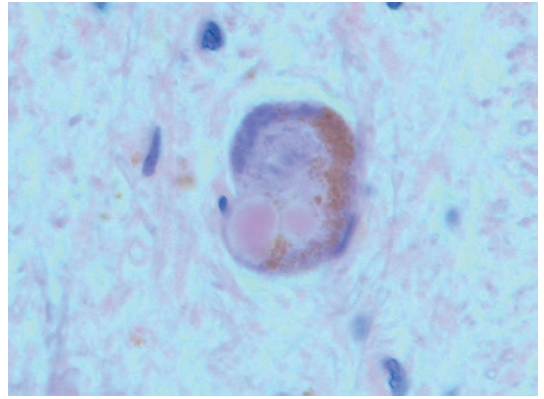


写真 3

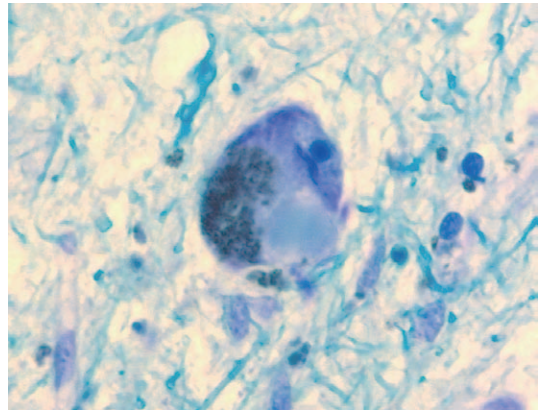


写真 4

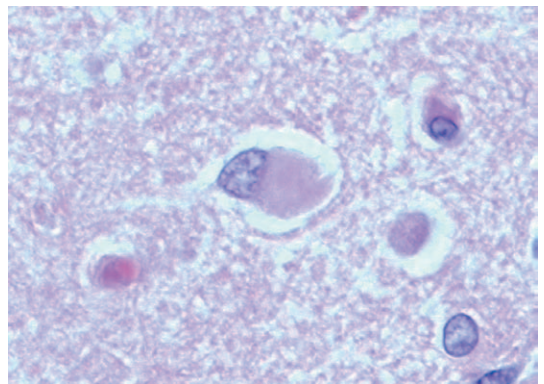


写真 5

形の変ったレビー小体も認められました。神経病理学の分野では H-E ともう一つ K-B (Klüver-Barrera) という髄鞘染色が一般的な染色ですが、

それではレビー小体はこのようなブルーに見えます (写真 4)。

レビー小体の種類と構成成分ですが、まず種類に関しては、最初に Lewy が記載した大脳基底核や脳幹に認められるレビー小体、それと大脳皮質に出現する皮質型レビー小体の 2 つです。Lewy が最初に発見したレビー小体と皮質型レビー小体とはどう違うかという、基本的には同じです。ただし、皮質型レビー小体は電子密度が低い状態にあり、要するに凝集した線維が脳幹に出現するレビー小体 (脳幹型レビー小体) に比べると疎であるというのが特徴でありまして、H-E 染色で比較しますと先ほどの中脳黒質の神経細胞内のレビー小体の写真より淡く見られるわけです (写真 5)。レビー小体の構成成分は、約 15 年ぐらい前にレビー小体の主なコンポーネントの一つとして認められた  $\alpha$ -synuclein、それから ubiquitin, neurofilament,  $\alpha$ -Bcrystallin などです。この構成成分に関しても、脳幹型レビー小体と皮質型レビー小体で変わりはありません。

次に、レビー小体の好発部位ですが、黒質、副楔状核、Edinger-Westphal 核、それから青斑、橋被蓋の網様体神経細胞、迷走神経背側運動核、視床下部後核、無名質 (この中に Meynert の基底核も含まれています)、交感神経節です。レビー小体は神経細胞内に出現しますが、主として核周囲の細胞体の部分、そのほか神経突起に見られます。従って神経突起に見られるレビー小体は、細長く認められることが多いわけです。これらレビー小体が出現する神経細胞はどういう神経細胞かといいますと、モノアミンを伝達物質として含む神経細胞や自律神経と関係のある神経細胞でして、最初はそういったモノアミン系の神経細胞の変性でレビー小体が出やすいと言われていたわけです。しかし、当初は出現部位的に脳幹型レビー小体だけが認められていましたが、それから約 40 年経った 1961 年、岡崎春雄が認知症と屈曲性四肢麻痺を呈する患者の脳から大脳皮質でレビー小体を最初に見つけました。大脳皮質の場合はレビー小体とモノアミン神経細胞とがどのような関係にあるのかは、はっきりしていません。また、この時はレビー小体認知症という概念はなく、もちろんそういった言葉も使っていませんでした。あまり注目もされませんでした。その後、認知症を呈する疾患の大脳皮質にレビー小体が発見し

表 1 レビー小体病 Lewy body disease

1	レビー小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)
2	認知症を伴うパーキンソン病 Parkinson disease with dementia (PDD)
3	パーキンソン病

てくるものがあるということが言われるようになってきたわけです。

Lewy がレビー小体を発見しておよそ 100 年経ちますが、時代は脳幹から大脳出現のレビー小体の方に移っておりまして、今、非常に問題となっているのは、レビー小体型認知症というものであります。現在、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) は、表 1 のようにレビー小体病 (Lewy body disease) の一部と考えられており、その他レビー小体病には認知症を伴う Parkinson 病 (Parkinson disease with dementia: PDD) と認知症を伴わない Parkinson 病とを分類しています。実を言うとこの分類は日本の研究グループが主張してきたもので、Parkinson 病をレビー小体病の中に入れることをなかなか欧米の学者は認めようとしませんでした。やっとこの分類が世界的に認められるようになったわけですが、この表 1 の 1 番目と 2 番目、すなわち DLB と PDD はどう違うのかという話です。ここは、一寸説明をしなければなりません。

表 2 は DLB 診断基準の改訂版ですが、少し細かいので分かり易く表 3 のようにまとめてみました。この表のコアの症状、すなわち、認知機能の変動があるかどうか、はっきりとした具体的な幻視があるかどうか、あるいは突発性のパーキンソン症状が出現したかどうか、このうち 2 つあれば DLB と診断していいだろうということです。また、幻視は DLB にかかなり特徴的な症状であると言われていまして、最近では幻聴も入れて、コアの症状として幻覚症状としてはどうかというような意見もあります。

もし仮にコアの症状が 1 つしかなかった場合は、示唆的症狀の 3 つの中の 1 つがあれば DLB と判断していいということになっています。示唆的症狀の 1 つ目は REM 睡眠行動異常です。これは REM 睡眠中に急に大声を出したり、布団の上で暴れたり、といった行動です。2 つ目は抗精神病薬を安易に投



表 2 DLB 診断基準改定版

1. 中心の特徴（診断に必須）  
認知症（正常な社会的・職業的機能に支障をきたすほどの進行性認知低下）。早い時期には著明な、または持続性の記憶障害は必ずしも起こらなくてもよいが、通常は進行とともに明らかになる。  
注意や実行機能や視空間能力のテストでの障害が特に目立つこともある。
  2. コア特徴（probable DLB の診断には 2 つ、possible DLB の診断には 1 つ）
    - ①注意や明晰性の著明な変化を伴う認知の変動
    - ②典型的には構築された具体的な繰り返される幻視
    - ③特発性のパーキンソニズム
  3. 示唆の特徴（1 つ以上のコア特徴があり、1 つ以上の以下の特徴があれば、probable DLB の診断が可能。コア特徴がなくとも、1 つ以上の示唆の特徴があれば possible DLB の診断には十分。Probable DLB は示唆の特徴だけでは診断するべきではない）
    - ①REM 睡眠行動障害
    - ②重篤な抗精神病薬への過敏性
    - ③SPECT または PET で示される基底核でのドパミントランスポーターの取り込み低下
  4. 支持的特徴（普通はあるが、診断的特異性は証明されていない）  
繰り返す転倒や失神  
一過性の説明困難な意識消失  
重篤な自律神経障害：例えば、起立性低血圧、尿失禁  
他の幻覚  
系統的な妄想  
抑うつ  
CT/MRI での内側側頭葉の比較的保持  
SPECT/PET での後頭葉低活性を伴う全般的低活性  
MIBG 心筋シンチグラフィーでの取り込み低下  
脳波での側頭葉の一過性鋭波を伴う目立った徐波化
  5. DLB の診断の可能性が乏しい  
局所性神経徴候や脳画像でみられる脳血管障害の存在時。  
部分的あるいは全般的に臨床像を説明しうる他の身体疾患または脳疾患の存在時。  
重篤な認知症の時期に初めてパーキンソニズムが出現した場合。
  6. 症状の時間的連続性  
DLB は、認知症がパーキンソニズムの前か同時におこったときに診断されるべきである。パーキンソン病認知症（PDD）は、明らかなパーキンソン病の経過中におこった認知症を記載するのに使用されるべきである。実際の場合では、その臨床状況に最も適した用語が使用されるべきで、Lewy 小体病 Lewy body disease といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では、現存する one-year rule が推奨されるが、臨床神経病理学的研究や臨床治験などの場合には、両者は Lewy 小体病とか  $\alpha$ -synucleinopathy といったカテゴリーにまとめられてもよい。
3. と 6. および下線部分は 1996 年の CDLB ガイドラインにはなく、新たに加えられたもの

与することによってパーキンソン症状が強く出たり、過鎮静が起こったり、というような抗精神病薬の過敏性です。3 つ目は、これは実はあまり日本では行われていませんが、SPECT とか PET で示される基底核でのドーパミントランスポーターの取込み低下です。しかし、この DLB 診断基準には、まだまだここに挙げた問題点があります。まず one-year rule の問題点です。最初に one-year rule とはどの

ようなルールかと言いますと、認知症を伴わないパーキンソン病で発症して 1 年以内に認知症を発症すれば DLB と診断していいけれども、1 年以上経過してから認知症の症状が出た場合には、それを DLB と診断するのではなく PDD と診断すべき、というルールです。問題は、この one-year rule の存在がなかなか DLB と診断できないハードルになっているということです。日本ではこのハードルを除

表 3

コアの症状
1 認知機能の変動
2 はっきりとした具体的な幻視
3 突発性のパーキンソン症状
このうち2つあれば probable DLB
示唆的特徴
1 REM 睡眠行動異常
2 抗精神病薬の過敏性
3 SPECT または PET で示される基底核でのドパミン トランスポーターの取り込み低下
コア症状が1つでも示唆的特徴が1つ加われば probable DLB
問題点
1 one-year rule
2 MIBG 心筋シンチグラフィー評価

表 4

症例 1
病歴：25 歳ですくみ足，小刻み歩行が出現。28 歳で左脳 の pallidotomy，31 歳で右脳の thalamotomy を受 け，以後，抗パーキンソン剤で内服治療。その 後，小声・単調言語などの症状も加わり，歩行障 害も徐々に悪化。死亡1 か月前より，嚥下障害に よる摂食不良により寝たきりに近い状態。死亡2 週間前より痰詰まりによって低酸素状態となり意 識レベルが低下，感染症の併発と貧血の進行に よって77 歳で死亡。全経過，52 年。

外したいのですが，どうしても欧米ではこれを取り  
払いたくないということで未だ残っているわけ  
です。もう一つの問題点は，MIBG 心筋シンチグラ  
フィーの評価です。これは DLB では取り込みが低  
下するということなのですが，この評価は日本では  
行われていますが欧米ではあまり行われていま  
せん。だから，この診断価値は低いということで，  
MIBG 心筋シンチグラフィーをあまり評価に入れて  
もらえていないということが問題なのです。このよ  
うに診断基準においても問題があり，まだまだ，本  
当にこの DLB が認知症のどの程度の範囲を占める  
のかは，はっきりしていないのです。

次に私が関わった3 症例をお見せしたいと思いま  
す。1 例目は，表4 の経過をとり，77 歳で死亡した  
症例です。全経過52 年という，非常に治療がうまく  
いった経過の長い Parkinson 病症例です。写真6

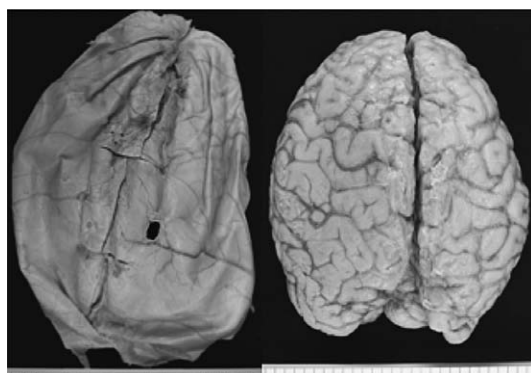


写真 6

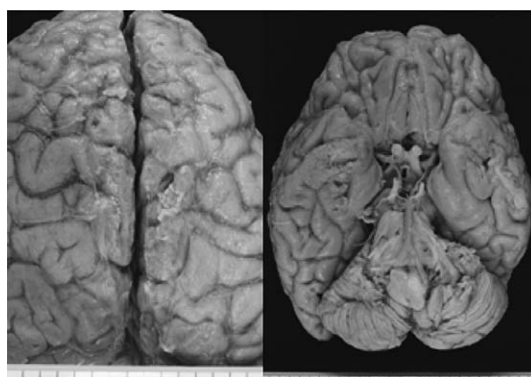


写真 7

の左は，この症例の硬膜ですが，手術を行ったとき  
の直径約1 cm の窓が右頭頂部に開けられています。  
右はこの症例の脳ですけれども，脳重量930 g で明ら  
かな回転の萎縮はなく，全体的に小ぶりの脳です。  
写真7は，脳上面の強拡大と脳底面ですが，特に上  
面からは明らかな手術痕は認められず，脳底面に見  
られる脳血管に動脈硬化はほとんど認められませ  
ん。写真8はレンズ核レベルの前頭断断面の拡大で  
す。脳の後方から撮っていますので，写真の左が左  
脳，右が右脳です。左右の淡蒼球には直径1 cm 弱  
の一部石灰化した淡黄色の手術痕を認めます。写真  
9は視床レベルの前頭断断面の拡大です。左の視床  
にやはり淡蒼球と同様，直径1 cm 弱の著しく石灰化  
した淡黄色の手術痕を認めます。臨床のプロトコル  
をもとに作成した表4の経過では，右の thalamotomy  
となっていますが，実際は左の thalamotomy で  
あったようです。また，pallidotomy も写真8のよ  
うに，左だけでなく右も行われていました。大脳お

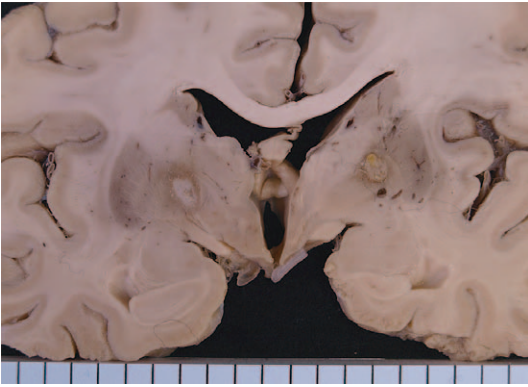


写真 8

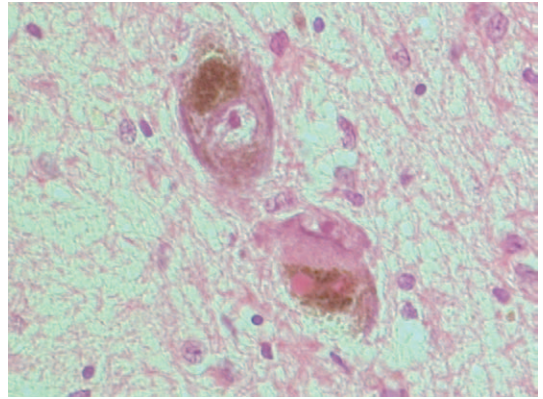


写真 11

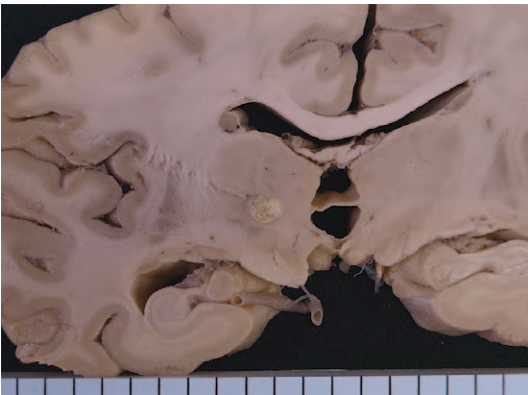


写真 9

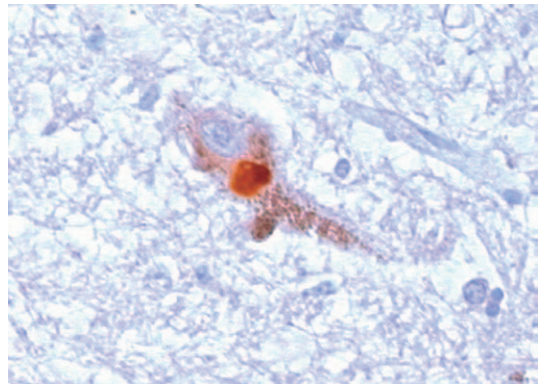


写真 12



写真 10

よび小脳においては、萎縮も明らかでなく、これらの手術痕以外は肉眼的には病変を認めませんでした。組織学的には死戦期の低酸素状態によるニュー

ロピルの海綿状変化や血管増大を至る所で認めました。

写真 10 は中脳と橋の水平断を上方からみた写真であり、写真左の二割面が中脳です。本来、これらの断面には大脳脚の背内側に黒い筋、いわゆる黒質が見えるはずですが、それがほとんど認められない状態です。つまり、この中脳黒質は異常です。写真右の二割面は橋ですが、橋の青斑も脱色しています。人間において一般的に黒質は生まれた時から黒いかといいますと、実は生まれた時は黒くありません。人間の場合は、生まれた時からだんだん黒さを増してゆき、約 25 歳から 30 歳ぐらいが黒さのピークとなります。その後、だんだん色が脱色してゆきます。それは生理学的な黒質の神経細胞の脱落が起きているということです。Parkinson 病脳では、その黒質神経細胞の脱落の速度が生理的な老化の脱落よりも加速度を増して脱落しています。したがっ



表 5

## 症例 2

病歴：54 歳にパーキンソン病発症。以後、抗パーキンソン剤で内服治療。63 歳頃より妄想・幻聴出現。精神科外来にて加療したが、65 歳時、症状悪化のため精神科入院。その後、精神症状とパーキンソンズが安定したため、老人ホームに入所。70 歳時、施設職員に対して暴力行為があったため、約 1 か月間、精神科入院。再び老人ホームに戻るも、直後より下痢・脱水、BS 20、Alb 2.2 と重度の低栄養と飢餓状態。Alb 投与もほとんど改善なし。さらに、出血源不明の貧血、DIC、感染源不明の感染症を併発。また、偽膜性腸炎も併発し、再入所後、約 1 か月で死亡。全経過 17 年。

て、この症例は、臨床経過と脳の肉眼所見からは Parkinson 病に矛盾しないと言えます。次に、組織学的所見ですが、写真 11 は H-E で染色した中脳黒質部位です。顕微鏡で検索すると、僅かでは有りますがニューロメラニン含有の黒質神経細胞が残存しており、その中の一部の神経細胞が写真 11 のようにレビー小体を含んでいます。さらに、この細胞内封入体がレビー小体であることを裏づけるために、抗  $\alpha$ -synuclein 抗体で写真 11 の隣接切片に免疫染色を施したのが、写真 12 です。写真 11 のレビー小体含有神経細胞とは、別な細胞ではありますが、同中脳黒質の神経細胞中に  $\alpha$ -synuclein の免疫原性を認める神経細胞を一部に認めます。当然、大脳もレビー小体の有無を検索しましたが、脳幹以外にはどこにも見当たりませんでした。以上より、この症例は臨床経過、肉眼および組織学的検討から、若年性 Parkinson 病と診断しました。

続いて 2 例目の症例です。臨床経過は表 5 の通りであり、全経過 17 年、70 歳で死亡した症例です。この病歴の中で、特記すべきは妄想・幻聴の出現です。DLB 以外の認知症でこのような症状が全く出ないとは言えませんが、やはり、DLB では頻度が高い症状です。この症状が、さらに、幻聴ではなく幻視であったのなら DLB に特徴的な症状といえます。この症例の脳重量は 1375 g で、前頭葉、側頭葉に中等度の萎縮を認めました。脳血管の動脈硬化については全くありませんでした。写真 13 は後方から見た扁桃体レベルの前頭断断面ですが、左右非対称に左上側頭回が著しく萎縮しており、外側溝内部のスペースが拡大しています。私の経験からでは

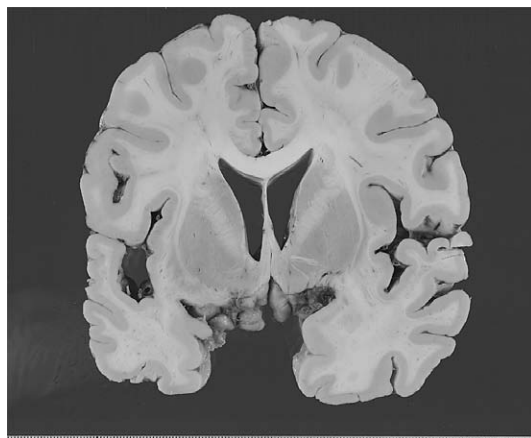


写真 13

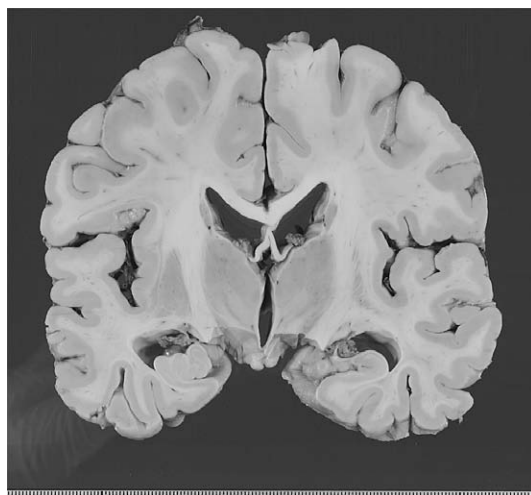


写真 14

DLB 脳の萎縮は左右非対称に起こっていることが多いと思われます。写真 14 は写真 13 より後方レベルの前頭断断面ですが、左優位の上側頭回の萎縮と左右の海馬と海馬傍回の軽度の萎縮を認めます。この症例では、その他の大脳の部位および小脳には肉眼的に明らかな病変は認めませんでした。写真 15 は、上方から見た中脳と橋の水平断です。写真左の二割面が中脳であり背外側に強い黒質の脱色を認めますが、症例 1 よりは色調が残っています。一般的に黒質の神経細胞の脱落の仕方は、一様に落ちるといよりは、どちらかという背外側に著しい脱落が認められ、最後まで腹内側が残ります。したがって、この症例の脱落の仕方は一般的です。もちろん

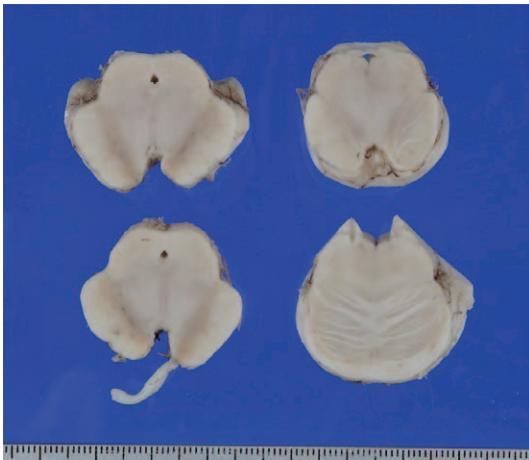


写真 15

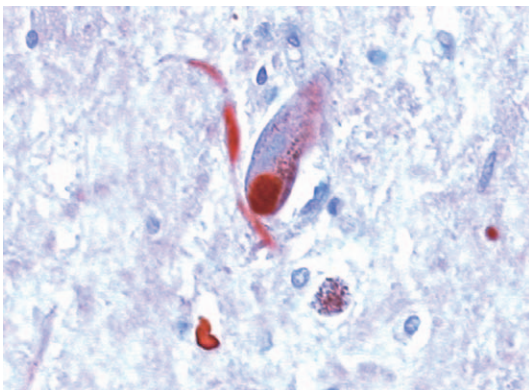


写真 16

顕微鏡で見ますと一見肉眼的に正常な腹内側も神経細胞は脱落しております。写真右の橋の二割面では著しい青斑の脱色を認めます。写真 16 は中脳黒質の部位ですが、残存する神経細胞の一部にレビー小体が認められ、抗 $\alpha$ -synuclein 抗体で免疫反応が陽性となっています。さて、問題は脳に皮質型レビー小体があるかないか、ということですが、先ほどの萎縮の著しい上側頭回の部位および近傍に抗 $\alpha$ -synuclein 抗体で免疫反応を認める細胞内封入体、すなわちレビー小体を数の上では多くはありませんが写真 17 のように認めました。因に、認知症の代表格である Alzheimer 病に出現するアルツハイマー神経原線維変化は、この症例においては、海馬と海馬傍回に極僅かに見られるのみでした。したがって、この症例は、臨床経過、脳の肉眼所見および組

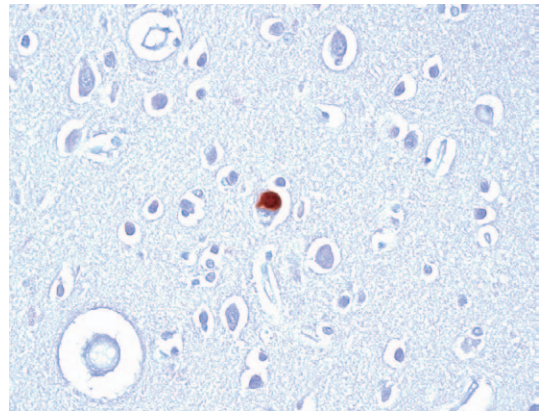


写真 17

表 6

#### 症例 3

病歴：66 歳で自己中心的・無関心といった性格出現。69 歳時、階段の昇降困難、衣服の着脱不可能といった症状出現し、神経内科に入院。画像上、前頭葉・側頭葉の著明な萎縮、SPECT にて両側前頭葉で血流低下を認め、Pick 病疑いに神経内科外来通院加療。73 歳時、39℃の発熱、尿量減少、食欲低下がみられ、再入院。MRSA(+) の重症肺炎で、抗生剤投与によって症状は一時的に改善されるも肺炎による ARDS にて呼吸不全、低酸素血症が出現し、再入院後、約 1 か月半で死亡。全経過 7 年。

織所見からレビー小体による認知症と診断しました。但し、現時点では、この症例は、one-year rule が残っていますので、DLB ではなく PDD と診断しなければならないということになります。この辺の診断が日本の学者の中で菌痒く思っているところなのです。また、私はこの症例はほぼ純粋型のレビー小体による認知症だと思っています。純粋型とはどういうものかということ、通常、レビー小体が発現する認知症の場合には、Alzheimer 病型の病理所見を伴っていることが多いのですが、これを欠いているものを言っています。

最後に 3 例目の一寸ややこしい症例を提示します。この症例は神経症候学に長けた神経内科の先生が診ておられていて、臨床的には Pick 病という診断がなされていました。また、この症例に関しては、臨床と病理でカンファレンスを一度開いています。臨床経過は表 6 の通りで、全経過 7 年、73 歳で死亡しています。この症例の脳重量は 1400 g、



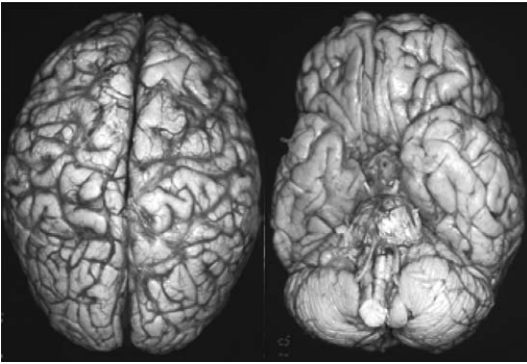


写真 18

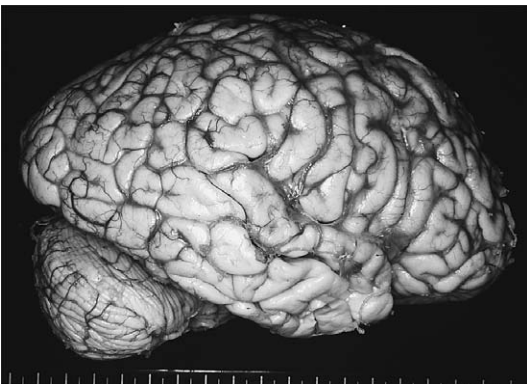


写真 19

写真 18 は脳上面および脳底面，写真 19 は脳側面ですが，画像上では見られたという Pick 病に特徴的な葉状萎縮は明らかではありません。写真 20 は後方から見た乳頭体レベルと外側膝状体レベルの前頭断です。この乳頭体レベルでの断面における明らかな上側頭回を中心とした側頭葉の萎縮は Pick 病に矛盾しない所見なのですが，外側膝状体レベルでの断面における海馬および海馬傍回の萎縮は Pick 病らしい所見とは言えません。その他の脳の肉眼所見ですが，小脳には異常を認めませんでした。中脳黒質と写真 21 のように橋の青斑に脱色を認めました。写真 22 は海馬支脚の H-E 染色です。H-E 染色では見づらいのですが，この視野の中にアルツハイマー神経原線維変化を伴う神経細胞とニューロピルに老人斑を認めます。アルツハイマー神経原線維変化と老人斑を明らかにするために写真 22 の隣接切片を Bielschowsky 平野変法で染色したのが写真 23 です（写真 22 と写真 23 とは拡大率が違います）。神経細



写真 20

胞の茶褐色に染色されている部分がアルツハイマー神経原線維変化を起こしている部分で，ニューロピルに円状の茶褐色に染色されているのが老人斑です。したがって，この海馬支脚には多数のアルツハイマー神経原線維変化と老人斑が出現しているということです。この段階で，Alzheimer 病が強く疑われるわけですが，Alzheimer 病と診断するには，アルツハイマー神経原線維変化や老人斑が海馬や海馬傍回に止まらず，新皮質にも二つの病理所見が多数認められなくてはなりません。写真 24 は前頭葉部位の Bielschowsky 平野変法染色ですが，写真 23 と同様に多数のアルツハイマー神経原線維変化と老人斑を認めましたので，この症例を Alzheimer 病と診断しました。一応，Pick 病が臨床的に疑われていましたので，ピック嗜銀球が出現しやすいといわれている海馬の歯状回に Bodian 染色を写真 25 のように施しましたが，ピック嗜銀球は見当たりませんでした。当時のカンファレンスでは Alzheimer 病という診断で納得して頂けましたが，このとき臨床側からこの症例はパーキンソニズムと眼球運動障害が出現していたとの報告がありました。特に，認知症に進行性核上性麻痺で見られるものとは違う眼球運動障害をこの症例は伴っていたので臨床的に

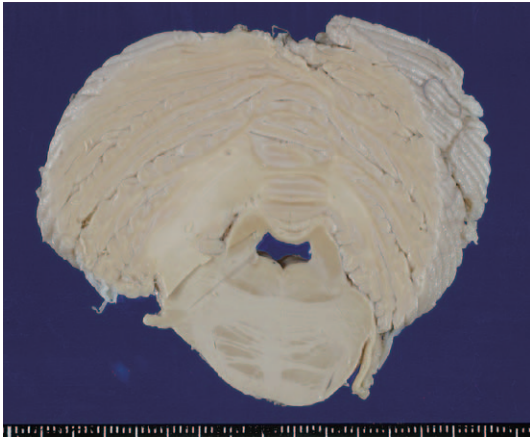


写真 21

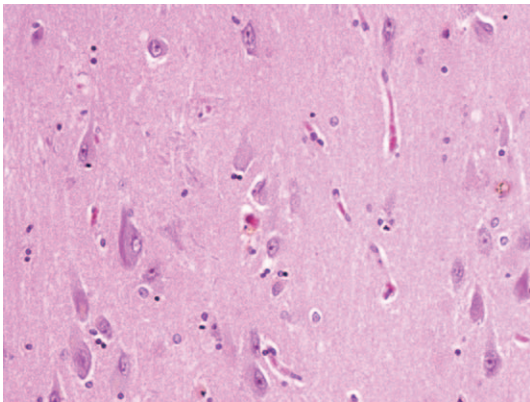


写真 22

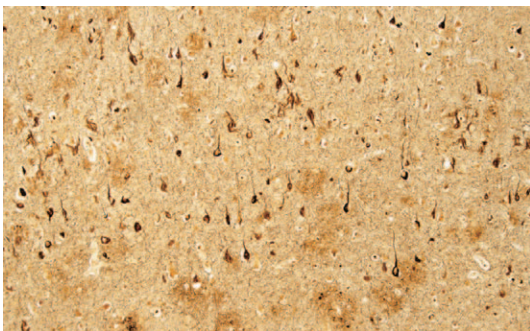


写真 23

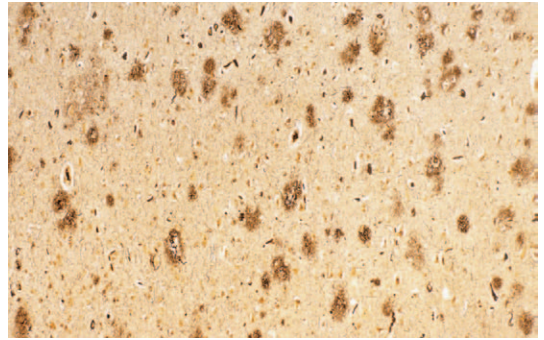


写真 24

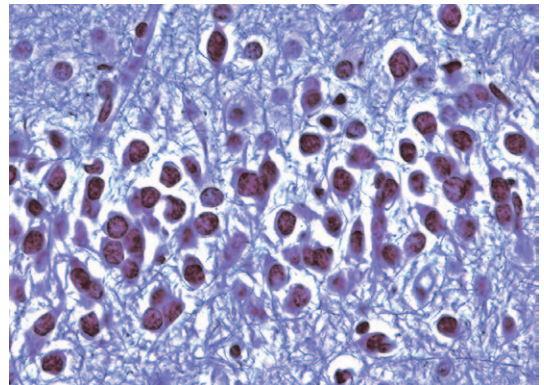


写真 25

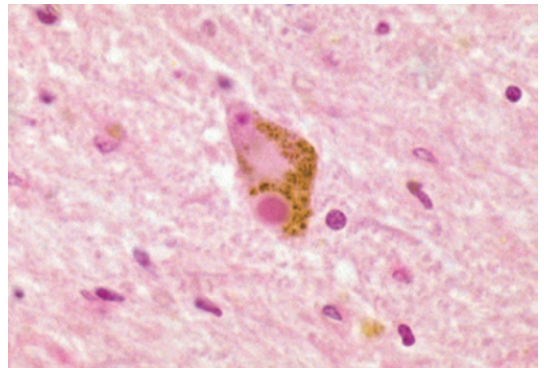


写真 26

Pick 病を疑ったとのことでした。病理学的にも肉眼所見で黒質と青斑の脱色を認めていましたので組織学的検索は行っており、中脳においては、残存する一部の黒質神経細胞だけでなく、動眼神経核の主

核および Edinger-Westphal 核の一部にレビー小体を認めていました。これらの所見がありましたので、パーキンソニズムと眼球運動障害の症状についても臨床側に納得して頂けました。写真 26 は、その黒質神経細胞のレビー小体であり、写真 27 は Edinger-Westphal 核のレビー小体です。この症例



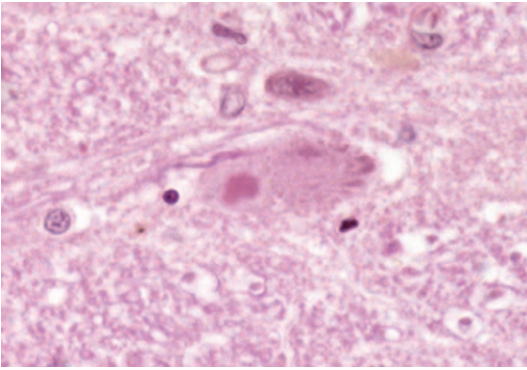


写真 27

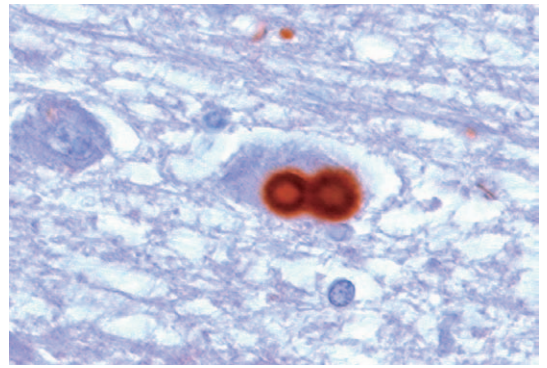


写真 29

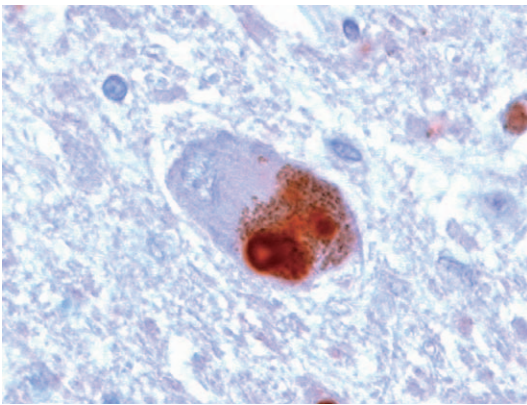


写真 28

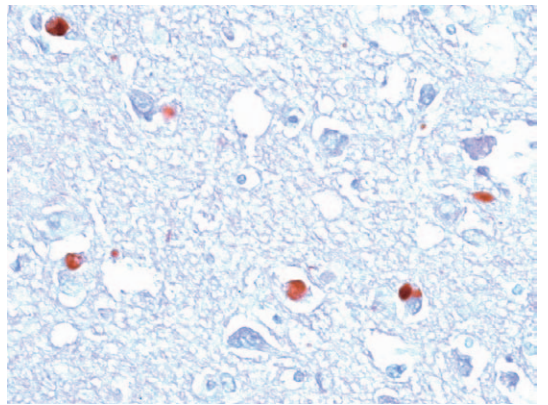


写真 30

のカンファレンスは、今から10年以上前になり、当時、既にレビー小体の構成成分として $\alpha$ -synuclein と言われていましたが、カンファレンス当日までには $\alpha$ -synuclein の免疫染色は行っていませんでした。確認のため、後日、この症例を抗 $\alpha$ -synuclein 抗体で免疫染色したところ、黒質神経細胞、Edinger-Westphal 核等に認められたH-E染色でレビー小体とした細胞内封入体は、 $\alpha$ -synuclein の免疫原性も認めました。写真28は黒質神経細胞の抗 $\alpha$ -synuclein 抗体での免疫染色であり、写真29はEdinger-Westphal 核の抗 $\alpha$ -synuclein 抗体での免疫染色です。さらに、写真30は側頭葉の抗 $\alpha$ -synuclein 抗体での免疫染色ですが、大脳皮質において症例2以上の密度で皮質型レビー小体を認めました。そうしてみると、この第3の症例は、当初はAlzheimer 病ということで診断しましたがけれども、この症例はどういう風に考えられていくべきなの

か、本当にAlzheimer 病の診断でよいのか、というような疑問が湧いてくるのです。

最後にレビー小体が出現する疾患についての今後の課題を述べてまとめにしたいと思います。まずDLBの診断基準がどうなっていくのか、ということです。特にone-year ruleが、日本の学者たちが主張しているように診断基準から外れるかどうか、ということです。たとえば、今回提示しました症例2は、one-year ruleをどうするかによって、診断がPDDともDLBともなり得るわけです。また、診断基準の問題は、全体の認知症患者数におけるDLB患者数の割合にも影響を及ぼします。いろいろな意味で、DLBの疾患概念を確立するために重要な課題です。第二は、レビー小体出現のメカニズムのさらなる解明です。たとえば今回提示しました症例1のように、Parkinson 病としての経過が長くても必ずしも大脳皮質にレビー小体が出現するとは限りま



せんし、短くても出現する症例もあります。それから脳幹からではなく大脳皮質からレビー小体が出現するものもあります。そういういろいろなレビー小体病の病因・病態のさらなる解明が当たり前かも知れませんが必要だろうと考えるわけです。第三は、認知症疾患の合併症という概念です。たとえば今回提示しました症例3は、明らかに Alzheimer 病ですが、大脳皮質に広範な皮質型レビー小体の

出現を考慮すると DLB とも言えます。こういう症例のとき、無理に一つの疾患名で診断せず、二つの疾患名を併記したらどうかということです。この点は神経病理学的にはあまり認めたくない学者も多く、専門家的にはいろいろ議論もあるところかと思っています。

以上、三つの問題を提起しまして私の教育講演とさせていただきます。